

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

Yves DUNANT

Ingénieur chimiste diplômé de l'Ecole Polytechnique
Fédérale de Zurich

1^{re} THÈSE. — Polyols à fonctions alcooliques primaires et aminoalcools correspondants.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 1938, devant la Commission d'examen.

16 MARS 1938

Président : M. JAVILLIER.

Examineurs : { M^{me} RAMART-LUCAS.
M. MONNIER.

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1938

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

Yves DUNANT

Ingénieur chimiste diplômé de l'Ecole Polytechnique
Fédérale de Zurich

1^{re} THÈSE. — Polyols à fonctions alcooliques primaires et aminoalcools correspondants.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le

1938, devant la Commission d'examen.

Président : M. JAVILLIER.

Examineurs : { M^{me} RAMART-LUCAS.
M. MONNIER.

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1938

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire . . . M. MOLLIARD.

Doyen G. MAURAIN, *Professeur*, Physique du Globe.

<i>Professeurs honoraires</i>	H. LEBESGUE.	BLAISE.	G. BERTRAND.
	A. FERNBACH.	DANGREARD.	ABRAHAM.
	Emile PICARD.	LESPIRAU.	Ch. FABRY.
	Léon BRILLOUIN.	MARCHIS.	Léon BERTRAND.
	GUILLET.	VESSIOT.	WINTREBERT.
	PECHARD.	PORTIER.	DUBOSCQ.
	FREUNDLER.	MOLLIARD	BOHN.
	AUGER.	LAPICQUE.	

PROFESSEURS

M. CAULLERY . . . T	Zoologie (Évolution des êtres organisés).	H. BÉGHIN . . . T	Mécanique physique et expérimentale.
G. URBAIN . . . T	Chimie générale.	FOCH	Mécanique expérimentale des fluides.
Emile BOREL . . . T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.	PAUTHENIER . . .	Physique (P. C. B.).
Jean PERRIN . . . T	Chimie physique.	De BROGLIE . . . T	Théories physiques.
E. CARTAN . . . T	Géométrie supérieure.	CHRÉTIEN	Optique appliquée.
A. COTTON T	Recherches Physiques.	P. JOB	Chimie générale.
J. DRACH T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	LABROUSTE	Physique du Globe.
Charles PÉREZ . . T	Zoologie.	PRENANT T	Anatomie et histologie comparées.
E. RABAUD . . . T	Biologie expérimentale.	VILLEY	Mécanique physique et expérimentale.
M. GUICHARD . . .	Chimie minérale.	COMBES T	Physiologie végétale.
Paul MONTEL . . . T	Théorie des fonctions et Théorie des transformations.	GARNIER T	Mathématiques générales.
L. BLARINGHEM . T	Botanique.	PÉRES	Mécanique théorique des fluides.
G. JULIA T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	HACKSPILL	Chimie (P. C. B.).
C. MAUGUIN . . . T	Minéralogie.	LAUGIER T	Physiologie générale.
A. MICHEL-LÉVY T	Pétrographie.	TOUSSAINT	Technique Aéronautique.
H. BÉNARD . . . T	Mécanique expérimentale des fluides.	M. CURIE	Physique (P. C. B.).
A. DENJOY T	Application de l'Analyse à la Géométrie.	G. RIBAUD T	Hautes températures.
L. LUTAUD T	Géographie physique et géologie dynamique.	CHAZY T	Mécanique rationnelle.
Eugène BLOCH . . T	Physique.	GAULT	Chimie (P. C. B.).
G. BRUHAT	Physique.	CRÖHN	Recherches Physiques.
E. DARMOIS . . . T	Enseignement de Physique.	DUPONT T	Théories chimiques.
A. DEBIERNE . . . T	Physique Générale et Radioactivité.	LANQUINE T	Géologie structurale et Géologie appliquée.
A. DUFOUR T	Physique (P. C. B.).	VALIRON	Mathématiques générales.
L. DUNOYER	Optique appliquée.	BARRABÉ	Géologie structurale et géologie appliquée.
A. GUILLIERMOND T	Botanique.	MILLOT	Biologie animale (P. C. B.).
M. JAVILLIER . . . T	Chimie biologique.	F. PERRIN	Théories physiques.
L. JOLEAUD	Paléontologie.	VAYON	Chimie organique.
ROBERT-LÉVY . . . T	Physiologie comparée.	G. DARMOIS	Calcul des Probabilités et Physique mathématique.
F. PICARD	Zoologie (Évolution des êtres organisés).	CHATTON T	Biologie maritime.
Henri VILLAT . . . T	Mécanique des fluides et applications.	AUBEL	Chimie biologique.
Ch. JACOB T	Géologie.	J. BOURCART . . .	Géographie physique et Géologie dynamique.
P. PASCAL T	Chimie minérale.	M ^{me} JOLIO-CURIE.	Physique générale et Radioactivité.
M. FRÉCHET . . . T	Calcul différentiel et calcul intégral.	PLANTÉFOL	Biologie végétale (P. C. B.).
E. ESCLANGON . . T	Astronomie.	CABANNES	Enseignement de Physique.
M ^{me} RAMART-LUCAS. T	Chimie organique.	GRASSÉ	Biologie animale (P. C. B.).
		PRÉVOST	Chimie (P. C. B.).

Secrétaire..... A. PACAUD.

Secrétaire honoraire... D. TOMBECK.



A MON MAITRE

MONSIEUR ERNEST FOURNEAU

Membre de l'Académie de Médecine
Chef de Service à l'Institut Pasteur

A MONSIEUR JAVILLIER

**Membre de l'Institut
Professeur de Chimie biologique à la Faculté des Sciences**

A MADAME RAMART-LUCAS

Professeur de Chimie organique à la Faculté des Sciences

A MONSIEUR MONNIER

Maître de Conférences à la Faculté des Sciences

A MES CHERS PARENTS

Ce travail a été exécuté au Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur de Paris, à l'instigation et sous la haute direction de M. Ernest Fourneau. Nous sommes heureux de lui exprimer notre profonde gratitude pour nous avoir accueilli dans son laboratoire; il n'a cessé de nous aider de ses judicieux conseils et de sa grande expérience pendant nos recherches.

Nous remercions aussi vivement M. Jacques Tréfouël, Chef des travaux du Laboratoire de M. Fourneau, et Mme Jacques Tréfouël qui nous ont donné tout leur dévouement et nous ont toujours entouré de leur bienveillance amicale.

Nous remercions également M. Daniel Bovet pour l'aide précieuse qu'il nous a apporté en effectuant les essais physiologiques et M. Jean Matti qui a bien voulu collaborer avec nous.

Polyols à fonctions alcooliques primaires et aminoalcools correspondants

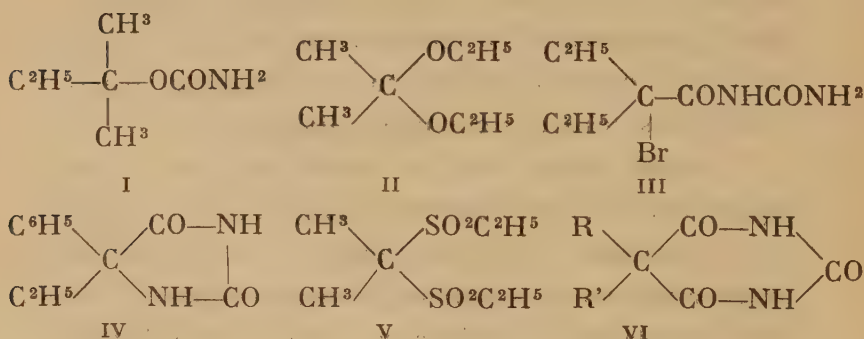
INTRODUCTION

Nous connaissons aujourd'hui un grand nombre de substances ayant des propriétés hypnotiques très prononcées, mais elles appartiennent pour la plupart à la série de l'acide barbiturique et ne sont pas uniformément bien supportées. En outre, on s'accoutume aux hypnotiques d'une série déterminée et les médecins sont toujours très heureux d'en posséder d'efficaces dans des séries chimiques différentes.

Plusieurs théories ont été émises sur l'action des hypnotiques. D'après Overton et Meyer, celle-ci paraît liée à certaines propriétés physiques. Le pouvoir de pénétration dans les cellules nerveuses dépend de la solubilité dans l'eau et dans les lipoïdes. Cette théorie a été confirmée par les travaux de M. Fourneau sur la dialyse des médicaments à travers des membranes artificielles grasses. Comme il n'est pas possible de connaître à l'avance les propriétés physiques d'un corps, ces théories ne peuvent guère nous guider dans la recherche de nouveaux hypnotiques. Nous pouvons uniquement nous baser sur quelques règles générales.

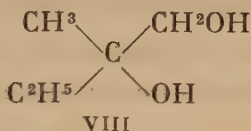
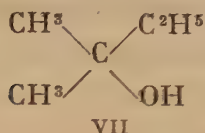
Les hypnotiques dont le rôle est sans doute le plus considérable sont les barbituriques. Citons parmi eux le véronal, le sonéryl, le gardénal. A part les barbituriques, les uréthanes et quelques corps halogénés ont gardé une place importante en pharmacologie.

Quand on compare entre elles les formules chimiques des hypnotiques on se rend compte de certains points de ressemblance. C'est ainsi qu'on y constate presque toujours la présence d'un carbone tétrasubstitué : le chloral par exemple CCl^3CHO , l'aponal (I), certains acétals (II), les pinacones, l'adaliné (III), le nirvanol (IV), le sulfonal (V) et enfin les barbituriques dont la formule générale est représentée par VI :



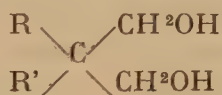
Ce caractère commun nous a incité à rechercher si les polyalcools possédant un carbone tétrasubstitué ne pourraient avoir une action hypnotique très prononcée. Jusqu'à présent, seuls les alcools tertiaires ont joué un certain rôle dans la série des hypnotiques et parmi eux le diméthyléthylcarbinol (VII) ou hydrate d'amyène est encore employé. Citons aussi l'oxyméthylmé-

thyléthylcarbinol (VIII), un glycol qu'il n'a pas été possible d'utiliser pour des raisons économiques :

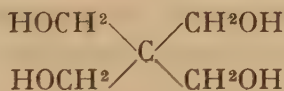


Nous n'avons trouvé dans la littérature aucun polyalcool à propriétés hypnotiques et possédant un carbone tétrasubstitué dont les fonctions alcooliques fussent primaires. Il nous a paru intéressant de diriger nos recherches dans cette série.

Nous avons tout d'abord étudié la pentaérythrite et ses dérivés halogénés et aminés, puis quelques tri alcools du type $\text{R}-\text{C}(\text{CH}^2\text{OH})^3$ et enfin des glycols dont la formule générale est :



Pour obtenir ces polyalcools, la méthode usuelle est l'action du formol sur les aldéhydes. C'est ainsi que Tollens et Wigand [1] préparèrent la pentaérythrite :



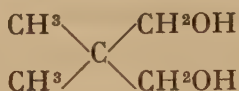
Après avoir fait réagir le formol sur plusieurs aldéhydes et cétones, ils constatèrent qu'il se fixe sur ces derniers autant de groupes CH^2OH qu'il y a d'atomes d'hydrogène libres sur le carbone en position alpha par rapport au groupe aldéhydique ou

cétonique. L'aldéhyde est ensuite réduit lui-même en alcool primaire, la cétone en alcool secondaire.

Plusieurs travaux sont venus confirmer cette règle. Hosaeus [2] en chauffant l'aldéhyde propionique avec du formol a obtenu la pentaglycérine :



Tollens et Apel [15] ont préparé le diméthyl-2-2-propanediol-1-3 en partant de l'aldéhyde butyrique :



L'acétone et le formol donnent ainsi naissance à l'anhydride de $(\text{CH}^2\text{OH})^3\text{CCHOHC}(\text{CH}^2\text{OH})^3$ (3), dans le cas de l'acide lévulique (4) et de l'acide pyruvique (5) les atomes d'hydrogène en alpha peuvent également être remplacés par CH^2OH . Lieben [6] et ses collaborateurs ont fait toute une série de condensations de ce genre.

Nous avons dans le présent travail suivi et quelquefois modifié ces méthodes pour préparer de nouveaux polyalcools. Nous avons pu préciser les conditions de préparations des bromhydrines et enfin, nous avons décrit une série d'amines à une ou deux fonctions alcooliques primaires.

Le nombre des aminoalcools possédant plus d'une fonction alcoolique est assez restreint, surtout quand ils ont également deux fonctions aminées. Il en est de même des aminotriols et des triaminoalcools.

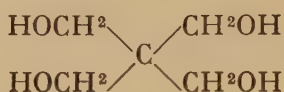
Au cours de nos recherches, nous avons pu faire quelques observations intéressantes relativement à l'action des amines sur les polyhalohydrines et nous avons isolé une substance d'un type assez nouveau contenant dans sa molécule à la fois une fonction aminée, une fonction alcoolique et une fonction éther-oxyde, c'est-à-dire, trois des fonctions principales de la morphine rassemblées sur un noyau très simple. Comme il fallait s'y attendre, cette substance ne produit pas l'action analgésique de la morphine.

CHAPITRE PREMIER

Les dérivés de la pentaérythrite.

Partie théorique.

Historique. — La pentaérythrite a été préparée pour la première fois par Tollens et Wigand [1] qui lui ont attribué la formule :



sans s'appuyer sur des preuves formelles mais qui est encore aujourd'hui considérée comme exacte.

Tollens, laissant s'évaporer des solutions de formol en présence de baryte avait déjà noté la formation de cristaux et constaté qu'ils étaient dus à des traces d'aldéhyde acétique souillant le formol. En abandonnant pendant plusieurs semaines des solutions de formol et d'aldéhyde acétique en présence de chaux, Tollens après avoir précipité la chaux par l'acide oxalique a pu obtenir par concentration de beaux cristaux de pentaérythrite. Mais cette méthode avait le défaut d'être très longue et des modifications avan-

tageuses lui ont été apportées, tout en maintenant le principe de la réaction.

La Rheinisch-Westfälische Sprengstoff A. G. [7] a réduit la durée de la réaction en laissant couler le lait de chaux dans le mélange des aldéhydes à 40° ; ce n'est qu'à partir de ce moment que la préparation de la pentaérythrite en quantité industrielle a pu être envisagée.

Beaucoup de propositions ont été faites depuis pour améliorer cette fabrication [8]. La meilleure méthode cependant est décrite dans *Synthèses organiques* [9] où Schurink, en employant la paraformaldéhyde au lieu de formol atteint plus de 50 % de rendement.

Bien que la pentaérythrite soit connue depuis 1891, sa constitution était restée douteuse et elle n'a été définitivement établie qu'en 1928 à la suite des travaux de H. Bincer et K. Hess [10].

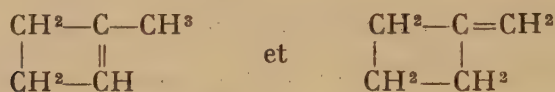
Etablissement de la formule de la pentaérythrite. — Tollens et Wigand avaient affirmé que la substance ne pouvait pas contenir de groupe méthyle, son oxydation n'ayant jamais conduit à l'acide acétique ; de plus, le traitement de ce tétralcool par l'iode et la soude ne donne pas lieu à la formation d'iodoforme qu'impose la présence du groupement CH^3 . Enfin, le fait d'obtenir par l'action de l'acide iodhydrique et du phosphore, non pas l'iodure d'amyle, mais bien trois dérivés iodés différents permet de conclure à l'absence d'une chaîne linéaire et d'admettre l'hypothèse d'un C central tétra-

substitué. Mais toutes ces preuves sont de caractère purement négatif.

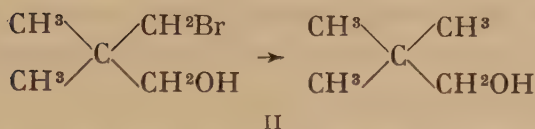
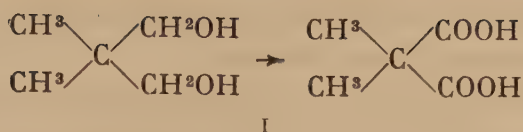
En faisant agir le zinc sur le dérivé tétrabromé, P. Gustavson [11] a obtenu un produit de formule brute $C^5 H^8$; Fecht [12] et Zelinsky [13] lui avaient attribué la constitution du spirocyclane, hypothèse que



O. Philipow [14] a reconnue fausse. Il s'agissait selon lui d'un mélange de :

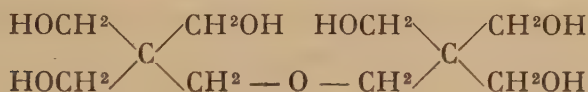


Rien ne justifiait donc encore l'attribution de la formule de Tollens à la pentaérythrite et il fallut les travaux de H. Bincer et K. Hess, pour obtenir enfin une certitude : ces auteurs ont préparé la diiodhydrine de la pentaérythrite et par réduction de celle-ci, le diméthyl-2-2-propanediol-1-3, un glycol qui avait déjà été obtenu par Apel et Tollens [15] en faisant agir le formol sur l'aldéhyde isobutyrique. La structure de ce glycol est prouvée par ses produits d'oxydation et de réduction : en effet, d'une part en l'oxydant on obtient l'acide diméthylmalonique [I], d'autre part en réduisant la monobromhydrine de ce glycol on aboutit à l'alcool triméthyléthylique [II] :



* * *

En préparant la pentaérythrite, Friederich et Brün [16] ont constaté la formation parallèle d'un autre corps difficile à éliminer par recristallisation, qu'ils ont identifié comme la dipentaérythrite et séparé de la mono grâce aux solubilités différentes des nitrates :



Dérivés de la pentaérythrite. — Pour préparer les dérivés di- et trihalogénés nous avons un peu modifié les méthodes indiquées par Zelinski, Bincer et Hess, Rave et Tollens [17]. En particulier, nous avons purifié ces dérivés par distillation.

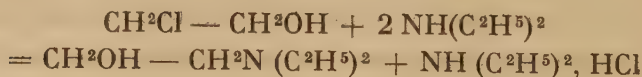
Quand on chauffe le tétralcool avec de l'acide bromhydrique fumant à 140°, on obtient toujours deux couches. La couche inférieure est formée par le dérivé tribromé, insoluble dans l'eau, le dibromé se trouve dans la couche supérieure. Pour séparer les deux produits il suffit de décanter. Le dibromé est purifié par distillation ou recristallisation dans le

benzène. Le tribromé est recristallisé dans le chloroforme et dans l'acide acétique.

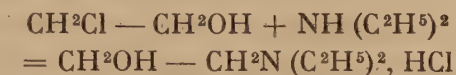
Pour préparer la diiodhydrine nous avons employé le procédé de Bincer et Hess [10]. L'alcool est chauffé avec de l'acide iodhydrique à reflux, le résidu, débarrassé de l'excès de HI est repris par de l'eau bouillante. La diiodhydrine cristallise.

Nous avons aussi essayé de préparer les dérivés monohalogénés dont un seul a été décrit par Fecht [18]. Cet auteur prétend avoir obtenu la monochlorhydrine en chauffant la pentaérythrite avec de l'acide chlorhydrique concentré à 120°. En observant strictement ses indications nous n'avons obtenu que du dichloré. Même en modifiant les conditions — température de réaction, concentration de l'acide, etc. — nous avons, soit abouti au dichloré, soit retrouvé du produit qui n'avait pas réagi. Nous considérons donc jusqu'ici les monohalohydrines de la pentaérythrite comme inconnues.

Pour la préparation des aminoalcools nous avons employé la méthode courante : chauffage sous pression à des températures variant entre 120 et 160° de l'halogène et de l'amine. En général, quand on fait agir une amine sur une halohydrine on obtient le sel de l'amine qui se sépare quantitativement quand on opère en milieu benzénique et l'aminoalcool cherché qui reste en solution à l'état de base libre. Exemple :

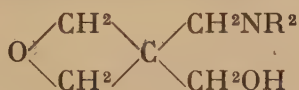


Il est donc très rare qu'il se fasse le sel de l'aminoolcool suivant la réaction :

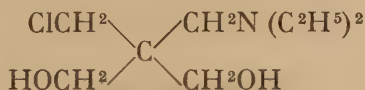


mais dans le cas des di- et trimonométhylamines l'acide bromhydrique qui se sépare forme un sel avec la nouvelle base et ne donne pas du bromhydrate de méthylamine.

L'action de la diméthylamine et de la diéthylamine sur la dibromhydrine fournit à côté de l'aminoolcool prévu un autre corps auquel nous avons fait allusion plus haut. Celui-ci fut identifié comme l'époxy-2-2-diméthyl (ou diéthyl) amino-3-propanol-1 :



Dans le cas de la diéthylamine, il se forme même en quantité prépondérante. On peut ouvrir le noyau époxy en chauffant avec de l'acide chlorhydrique. Il se forme le chlorométhyl-2-diéthyl-aminométhyl-2-propanediol-1-3 :



La base libérée est extraite au chloroforme. En chauffant pour éliminer le solvant un corps solide se sépare, insoluble dans l'éther, soluble dans l'eau ; c'est l'amine quaternaire formée par réaction du chlore sur l'azote.

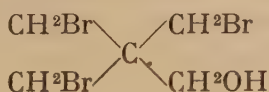
Chauffer la pentaérythrite pendant quinze heures à 140° avec de l'acide bromhydrique. Deux couches se forment. Décanter et laver deux fois avec de l'eau bouillante la couche inférieure, huile dense et noire. Après avoir ajouté l'eau de lavage à la couche supérieure, évaporer celle-ci à sec dans le vide. Ajouter au résidu environ 1 litre de benzène, puis porter à ébullition. Décanter le benzène chaud et répéter l'opération. Une partie reste insoluble dans le benzène : il s'agit d'une solution aqueuse de dibromhydrine. Celle-ci peut être recristallisée dans de l'eau ou distillée. Nous avons employé les deux méthodes, toutefois la recristallisation donne de meilleurs rendements.

102 gr. de dérivé dibromé ont cristallisé dans la solution benzénique et 43 gr. dans la solution aqueuse. F. 105°.

Ces deux portions sont recristallisées dans l'eau. Essorer après vingt-quatre heures. F. 110°. Rendements : 117 gr. de produit pur. Eb.₂₃ : 159-162°.

La concentration des eaux-mères permet d'obtenir encore 28 gr. d'un produit fondant à 108°. Rendements : 45 % (sans tenir compte de la formation d'environ 25 gr. de tribromhydrine).

Tribromométhyl-2-2-2-éthanol-1.



Pentaérythrite.....	180 gr.
Acide bromhydrique fumant (d = 1,78 ; 66 %).....	440 cc.

Chauffer la pentaérythrite avec l'acide bromhydrique pendant quinze heures à 170°. Laver avec de l'eau bouillante la couche inférieure qui est beaucoup plus importante que dans la préparation précédente. L'huile noire insoluble est reprise par de l'éther dans lequel elle se dissout facilement. Sécher sur du sulfate de sodium et filtrer. On ajoute un peu d'éther de pétrole à la solution étherée pour précipiter une résine noire plus ou moins visqueuse, mais cette précipitation doit être faite avec précaution pour ne pas entraîner le dérivé tribromé qui est peu soluble dans l'éther de pétrole. Filtrer et évaporer les solvants. Redissoudre dans une petite quantité de chloroforme bouillant. Abandonner à la glacière ; peu à peu la tribromhydrine cristallise.

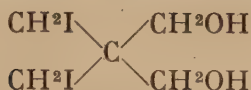
Rendements : 134 gr., plus 45 gr. de produit dibromé.

En concentrant les eaux-mères, on obtient une huile incristallisable qui se révèle à la distillation, être un mélange de di- et de tribromhydrine. Le tribromométhyl-éthanol brut est recristallisé dans de l'acide acétique à 75 %. Cette opération a pour but de le séparer de la pentaérythrite tétrabromé qui se forme toujours en petite quantité et qui est insoluble dans l'acide acétique.

Tribromhydrine : F. 69° Eb. _{2,5} : 137° Eb. ₁₅ : 164°

Tétrabromé : F. 162° Eb. ₁₅ : 160°.

Diodométhyl-2-2-propanediol-1-3.



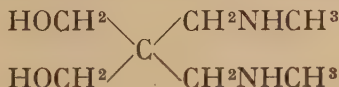
Pentaérythrite.....	13 gr.
Acide iodhydrique (d = 1,7 ; 57 %).....	130 gr.

Chauffer à ébullition à reflux dans un bain d'huile à 180° pendant cinq heures dans une atmosphère CO². Laisser refroidir, renverser le réfrigérant, ajouter une petite quantité de phosphore rouge (3 gr.) et, en maintenant le courant de CO², distiller l'excès d'acide iodhydrique. Reprendre le résidu de la distillation plusieurs fois par de l'eau bouillante jusqu'à ce que la solution aqueuse filtrée ne laisse plus déposer d'iodhydrine cristallisée. Essorer.

On obtient 7 gr. de produit qui se présente sous forme de paillettes blanches. F. 128°.

En concentrant la solution aqueuse, on obtient encore 2-3 gr. de produit.

Di (monométhylamino-méthyl)-2-2-propanediol-1-3.



Di(bromométhyl)-2-2-propanediol-1-3 (1 mol)	18 gr.
Monométhylamine en sol. benzénique à 12 % (8 mol) ..	142 gr.

Chauffer ce mélange en tube scellé pendant quinze heures à 130°. Comme nous l'avons dit dans la partie

théorique on n'obtient pas la précipitation de bromhydrate de méthylamine. Après refroidissement, le tube contient deux couches dont l'une est constituée par une solution concentrée de sel de l'aminoolcool cherché. Evaporer le benzène dans le vide, reprendre le résidu par de l'eau chaude et abandonner à la glacière. Une partie du bromhydrate de di(mono-méthylamino-méthyl)-2-2-propanediol-1-3 cristallise sous forme de plaquettes blanches. On essore et on obtient ainsi 6 gr. de sel pur.

Pour isoler la base qui reste dans les eaux-mères, on neutralise ces dernières au tournesol, on évapore à sec dans le vide et on ajoute du carbonate de sodium et de la lessive de soude de façon à former une pâte que l'on épuise avec du chloroforme. Sécher la solution chloroformique et filtrer. Chasser le chloroforme. L'alcool aminé reste sous forme d'huile que l'on purifie en faisant le dichlorhydrate, 4 gr.

L'aminoolcool libre pur a été obtenu en partant du bromhydrate et du chlorhydrate purs. C'est un produit blanc cristallisant lentement. F. 40°. Eb.₂₅ : 105°.

Peu soluble dans l'éther, il se dissout dans l'eau et dans le chloroforme.

Densité : $n_d^{25} = 1,4881$ $d_{25}^{25} = 1,070$

Réfraction moléculaire :

Calculé pour $C^7H^{18}O^2N^2$	44,77
Trouvé.....	43,62

Dosage acidimétrique : Pour les di- et triaminoalcools nous avons employé comme indicateur l'hélianthine.

0,3865 gr. de base neutralisent..... 4,75 cc. d'HCl N
Théorie 4,77 cc.

Dibromhydrate : Plaquettes, peu soluble dans l'alcool, l'acétone. F. 214.

Dosage du brome (Volhard) :

Subst. : 0,2135 gr.

Calculé % Br pour $C^7H^{18}O^2N^2, 2HBr$ 49,38 %
Trouvé..... 49,46 %

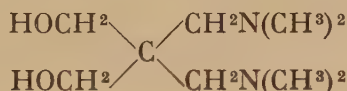
Dichlorhydrate (1245 F) : Plaquettes, F. 198°. Peu soluble dans l'alcool, l'acétone.

Dosage du chlore (Volhard) :

Subst. : 0,2086 gr.

Calculé % Cl pour $C^7H^{18}O^2N^2, 2HCl$ 30,21 %
Trouvé..... 30,15 %

Di (diméthylaminométhyl)-2-2-propanediol-1-3.



Dibromhydrine 30 gr.
Diméthylamine en solution benzénique à 20 % (6 mol). 160 cc.

Chauffer ce mélange pendant quinze heures à 140° en tube scellé. Essorer le bromhydrate de diméthylamine (26 gr. théorie 28). Distiller le benzène dans le vide, reprendre l'huile qui reste par une petite quantité d'eau, acidifier cette solution au congo et la laver plusieurs fois avec de l'éther pour éliminer les corps.

neutres. Alcaliniser fortement la solution chlorhydrique avec de la soude et extraire avec du chloroforme. Sécher cette solution, chasser le chloroforme et distiller la base.

Rendements : 12 gr.

Eb.₂₄ : 160-162° (base pure libérée de son chlorhydrate). Liquide épais incolore, soluble dans l'éther, le chloroforme et dans l'eau.

Densité : $n_D^{24} = 1,469$ $d_{24}^{24} = 0,9856$

Réfraction moléculaire :

Calculé pour $C^9H^{22}O^2N^2$	54,69
Trouvé	53,67

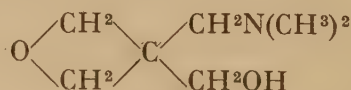
Dosage acidimétrique (hélianthine) :

0,2600 gr. de base neutralisent.....	2,73 cc. d'HCl N
Théorie	2,73 cc.

Dichlorhydrate : Neutraliser la base avec HCl (hélianthine), évaporer à sec et recristalliser le résidu dans de l'alcool absolu.

Rendements 13,5 gr. F. 207-208°. Plaques épaisses hygroscopiques.

Dans les eaux-mères de recristallisation du chlorhydrate on trouve une petite quantité de chlorhydrate de l'époxy-2-2-diméthylamino-3 propanol.



On l'obtient en plaquettes quand on le recristallise dans un mélange d'alcool éthylique et de méthyléthylcétone. F. 205°.

Dosage du chlore :

Subst. : 0,2194 gr.

Calculé % Cl pour $C^7H^{15}O^2N$, HCl... 19,61 %

Trouvé..... 19,98 %

Dosage du chlore dans le dichlorhydrate :

Subst. : 0,2000 gr.

Calculé Cl pour $C^9H^{22}O^2N^2$, 2HCl %. 26,99 %

Trouvé..... 26,98 %

Mesures du pH par la méthode électrométrique de solutions de di(diméthylamino-méthyl)-2-2-propanediol-1-3 à l'état de base, de monochlorhydrate et de dichlorhydrate.

Concentration des solutions 4,49 %

Base : Temp. : 23° pH = 11

Monochlorhydrate : Temp. : 20° pH = 8

Dichlorhydrate : Temp. : 21° pH = 5

L'hélianthine est donc bien l'indicateur qui convient pour titrer cette base.

Dichlorhydrate du diester benzoïque (1247 F) : Dissoudre la base dans du benzène anhydre et ajouter à cette solution, une solution de chlorure de benzoyle dans du benzène. Le dichlorhydrate du diester benzoïque du di (diméthylamino-méthyl)-2-2-propanediol-1-3 précipite. On essore et recristallise ce dichlorhydrate dans un mélange d'alcool éthylique et d'alcool éthylique. Bâtonnets allongés. F. 224°.

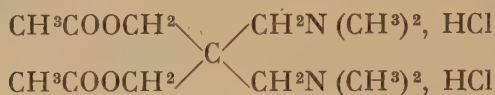
Dosage du chlore :

Subst. : 0,1442 gr.

Calculé pour $C^{23}H^{30}O^4N^2$, 2HCl... 15,01 %

Trouvé..... 14,94 %

*Dichlorhydrate de l'ester diacétique
du di (diméthylamino-méthyl)-2-2-propanediol-1-3.*



8 gr. de diaminoalcool sont dissous dans de l'acétone anhydre et additionnés d'une solution de 7 gr. de chlorure d'acétyle dans de l'acétone. Il se produit un violent échauffement. On refroidit et abandonne pendant environ une heure, après quoi on essore le chlorhydrate formé que l'on fait recristalliser dans de l'alcool absolu. F. 227-228°.

Rendements : 9 gr.

Dosage du chlore :

Subst. : 0,2001 gr.

Calculé % Cl pour $\text{C}^{13}\text{H}^{28}\text{O}^4\text{N}^2\text{Cl}^2 \dots$ 20,46 %

Trouvé. 20,41 %

Iodométhylate de l'ester diacétique (1508 F) : 5 gr. de chlorhydrate du produit diacétylé sont triturés avec du carbonate de sodium et de la soude, puis on extrait au chloroforme. On chasse le chloroforme et ajoute à la base 5 gr. d'iodure de méthyle. Après douze heures, de beaux cristaux se sont formés que l'on reprend par de l'alcool absolu chaud ; on abandonne une nuit à la glacière. L'iodométhylate cristallise en fines aiguilles. F. 158-159°. Rendements 4,5 gr. (75 % de la théorie).

Dosage de l'iode :

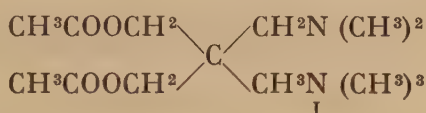
Subst. : 0,2342 gr.

Calculé pour le monoiodométhylate. 30,53 %

Calculé pour le diiodométhylate..... 45,52 %

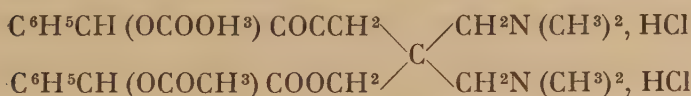
Trouvé..... 30,48 %

Il s'agit donc du monoiodométhylate, corps basique, comme il contient une fonction amine libre :



**Dichlorhydrate du di (phénylacétyloxyacétate)
de di (diméthylamino-méthyl)-2-2-propanediol-1-3 (1254 F).**

Comme nous l'avons déjà dit dans la partie générale, nous avons fait ce corps à cause de sa ressemblance avec le syntropan.



A.	{ Base	6 gr.
	{ Benzène anhydre	20 cc.
B.	{ Chlorure de phénylacétyloxyacétyl.	15 gr.
	{ Benzène anhydre	35 cc.

Refroidir A et B puis, en agitant, verser B dans A. Il se produit un échauffement assez fort et il se sépare immédiatement un produit cristallin. Chauffer pendant cinq heures sur le bain-marie, puis abandonner quelque

temps. Essorer, laver à l'éther. On obtient 16 gr. de produit que l'on fait recristalliser dans l'alcool méthylique. F. 212°. Bâtonnets rectangulaires.

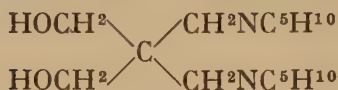
Dosage du chlore :

Subst. : 0,1950 gr.

Calculé % Cl pour $C^{22}H^{40}O^2N^2Cl^2$... 11,54 %

Trouvé..... 11,46 %

Di (pipéridométhyl)-2-2-propanediol-1-3.



Dibromhydrine de la pentaérythrite 12 gr.

Pipéridine..... 25 gr.

Chauffer pendant quinze heures en tube scellé à 145°. Reprendre par de l'éther, essorer le bromhydrate de pipéridine (15 gr. théorie 15 gr.). Extraire avec de l'acide chlorhydrique dilué et, après avoir alcaliniser la solution, extraire à l'éther. Sécher sur du sulfate de sodium, chasser l'éther et distiller.

Eb. _{4,5} : 198°. F. 84°.

Rendements : 10 gr. d'une base solide, insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther, l'alcool et le benzène.

Dosage acidimétrique :

1,054 gr. de base neutralisent.... 7,7 cc. HCl N

Théorie 7,8 cc.

Dichlorhydrate (1246 F) : Plaques allongées F. 251°.

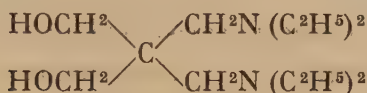
Dosage du chlore :

Subst. : 0,2160 gr.

Calculé % Cl pour $C^{16}H^{30}O^2N^2, 2HCl..$ 20,69 %

Trouvé..... 20,67 %

Di (diéthylaminométhyl)-2-2-propanediol-1-3.



Dibromhydrine (1 mol)..... 20 gr.

Diéthylamine (8 mol) 45 gr.

Chauffer pendant seize heures à 130° en tube scellé.
Le procédé de préparation est le même que pour la base diméthylée.

On recueille tout ce qui distille entre 135 et 167° sous 17 mm. Neutraliser le produit de distillation avec de l'acide chlorhydrique, évaporer à sec et recristalliser dans un mélange d'alcool méthylique et d'acétone.

Pour obtenir la base pure on la libère de son chlorhydrate. Eb. ₁₆: 160-161°. La base est peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, le chloroforme.

Dosage acidimétrique :

0,3410 gr. de base neutralisent. 2,72 cc. HCl N

Théorie..... 2,77 cc.

Dichlorhydrate (1295 F) : Prismes à base rectangulaire.
Après deux recristallisations F. 169-170°.

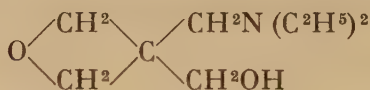
Dosage du chlore :

Subst. : 0,1970 gr.

Calculé % Cl pour $C^{13}H^{32}O^2N^2Cl^2$	22,25 %
Trouvé	22,25 %

En évaporant à sec les eaux-mères de recristallisation et en traitant le résidu par un mélange d'alcool et d'acétone on isole un corps fondant à 167°; mélangé avec le dichlorhydrate du diaminodialcool, il fond à 147°. La proportion de chlore contenue dans cette substance nous a fait supposer qu'il s'agissait de l'époxy-2-2-diéthylamino-3-propanol-1 et nous avons essayé de préparer ce dernier en plus grande quantité en ne faisant agir que 3 molécules de diéthylamine sur la pentaérythrite dibromée.

Epoxy-2-2-diéthylamino-3-propanol-1-3.



Dibromhydrine (1 mol)	40 gr.
Diéthylamine (3 mol) (+ 20 %)	40 gr.

Chauffer pendant seize heures à 120° en tube scellé. Essorer le bromhydrate de diéthylamine, le laver à l'éther, chasser l'éther et distiller l'huile qui reste ; on obtient deux fractions :

Eb. ₁₅ : 132°	17 gr.
136-165°	5 gr.

La seconde fraction peu soluble dans l'eau est le di(diéthyl-amino-méthyl)-2-2-propanediol-1-3. La première fraction constituée par le dérivé époxy recherché, est soluble dans l'eau.

Dosage acidimétrique (tournesol) :

1,5364 gr. de base neutralisent 8,8 cc. HCl N
Théorie 8,87 cc.

Densité : $n_D^{24} = 1,4645$ $d_{24}^{24} = 0,9959$.

Réfraction moléculaire :

Calculé pour $C^9H^{19}O^2N$ 48,67
Trouvé 47,93

(Nous remarquerons que dans cette série la différence entre la R. M. trouvée et la R. M. calculée est toujours dans le même sens et du même ordre de grandeur.)

Chlorhydrate : Recristallisé dans l'alcool absolu F. 135,5°.

Dosage du chlore :

Subst. : 0,1568 gr.

Calculé % Cl pour $C^9H^{20}O^2NCl$... 16,94 %
Trouvé 16,98 %

Le point de fusion de ce chlorhydrate ne correspond pas à celui du corps trouvé dans les eaux-mères de la préparation précédente. Le chlorhydrate fondant à 168° est probablement une forme polymérisée. La preuve en a été faite de la façon suivante :

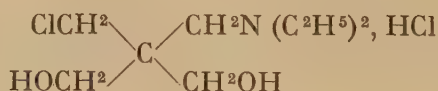
Le chlorhydrate F. 135,5° chauffé pendant quinze minutes à 110° dans un courant d'azote sec, fond et reste liquide. Mis ensuite rapidement dans un dessiccateur il se solidifie instantanément et fond à 155-158°. Il n'a pas perdu de poids et le pourcentage de chlore n'a pas changé. En opérant dans un tube capillaire et en chauffant progressivement au bain d'air, nous avons constaté un point de fusion de 170°.

Mélange produit F. 135,5° avec produit F. 168° fond à 110°.

Mélange produit F. 155-158° avec produit F. 168° fond à 155-158°.

Par simple recristallisation nous ne sommes pas arrivés à transformer le corps fondant à 135,5° en celui du point de fusion 168°, même en amorçant.

En chauffant le chlorhydrate de l'époxy-2-2-diéthyl-amino-3-propanol avec de l'acide chlorhydrique normal (1 mol. 5) pendant une heure à reflux, on obtient un corps qui après recristallisation dans un mélange d'alcool et d'acétone fond à 136,5° (Mélange avec le chlorhydrate du dérivé époxy F. 135,5° il fond à 115°). Il s'agit du chlorhydrate du chlorométhyl-2-diéthyl-aminométhyl-2-propanediol-1-3 :



Dosage du chlore :

1° Méthode de Volhard :

Subst. : 0,2005 gr.

Calculé % Cl inorg. pour $C^9H^{10}O^2NCl, HCl$.	14,40 %
Trouvé.....	14,43 %

2^e Méthode de Stepanoff-Volhard :

Subst. : 0,2110 gr.

Calculé % Cl org. et inorg. pour $C^9H^{10}O^2NCl, HCl$	28,80 %
Trouvé.....	28,84 %

Chlorhydrate de l'ester benzoïque de l'époxy-2-2-diéthylamino-3-propanol-1 (1328 F) : pour préparer le dérivé benzoylé on emploie les méthodes habituelles. mais en évitant tout échauffement, pour ne pas ouvrir le noyau époxy.

Plaquettes carrées, épaisses. F. 142° (recrist. ds. benzène).

Dosage de chlore :

Subst. : 0,1960 gr.

Calculé % Cl pour $C^{16}H^{23}O^3N, HCl$...	11,3 %
Trouvé.....	11,2 %

Tri(diméthylaminométhyl)-éthanol.



Tribromhydrine de la pentaérythrite	16 gr.
Diméthylamine en solution benzénique à 20 %	130 gr.

Opérer comme pour la préparation du di(diméthylaminométhyl)-2-2-propanediol-1-3.

La base recherchée est un liquide incolore, assez

soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éther, soluble dans le chloroforme. Eb.₁₃ : 125°. La solution aqueuse de cette base additionnée de 3 molécules d'HCl est nettement acide au congò.

Trichlorhydrate (1253 F) : ajouter 3 mol. d'HCl à la base pure, évaporer à sec sous pression réduite et faire recristalliser deux fois dans l'alcool éthylique absolu. F. 238°. Bâtonnets.

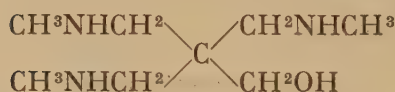
Dosage de chlore :

Subst. : 0,1434 gr.

Calculé % Cl pour C¹¹H³⁰ON³Cl³... 32,60 %

Trouvé..... 32,43 %

Tri (méthylaminométhyl)-éthanol.



Tribromhydrine..... 40 gr.

Monométhylamine en sol. benzénique à 10 % 10 mol... 400 cc

Comme dans la préparation du di(méthylaminométhyl)2-2 propanediol-1-3 il ne se fait pas de bromhydrate de méthylamine, mais c'est la base triaminée qui se sépare sous forme de bromhydrate. Celui-ci ne cristallise pas dans l'eau. On libère la base et on distille.

Eb.₂₀ : 144-146°.

Rendements : 12 gr.

Dosage acidimétrique (indicateur hélianthine) :

0,2240 gr. de base neutralisent.....	3,8 cc. HCl N
Théorie	3,84 cc.

Trichlorhydrate 1291 F) : il se fait comme le trichlorhydrate précédent. Recristallisé dans de l'alcool méthylique, il fond à 227-229°. Il forme des plaquettes rectangulaires, épaisses, superposées et assez hygroscopiques.

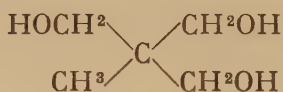
CHAPITRE DEUXIÈME

Préparation de quelques triols et de leurs dérivés bromés et aminés.

Partie théorique.

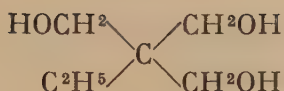
La découverte de la pentaérythrite a ouvert une voie nouvelle et permis la préparation de toute une série de nouveaux polyalcools.

Ainsi, Hosaeus [2] a obtenu la pentaglycérine en chauffant au bain-marie bouillant l'aldéhyde propio-



nique avec du formol en présence de chaux. Après avoir précipité la chaux par de l'acide oxalique il a concentré la solution filtrée et dissous le résidu dans un peu d'alcool. Par évaporation de l'alcool la pentaglycérine a été obtenue à l'état cristallisé.

Nous avons suivi le même procédé pour préparer l'homologue supérieur, le diméthylol-2-2-butanol-1, en partant de l'aldéhyde butyrique. L'évaporation de l'al-



cool n'a donné lieu à aucune cristallisation ; nous avons essayé de distiller le résidu qui se résinifie par chauffage (Cette résinification est probablement due à un petit excès d'acide oxalique qui entraîne la formation d'éthers par son action sur le triol). Nous n'avons pas eu plus de succès en employant comme moyen de condensation le carbonate de potassium, plus facile à éliminer. L'abaissement de la température de réaction ne modifia pas le résultat.

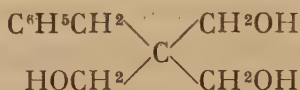
Au contraire, en opérant en solution aqueuse très étendue ainsi que l'ont indiqué von Marle et Tollens [19] pour la préparation du 4-méthyl-diméthylol-2-2-butanol-1, et en laissant couler le mélange de l'aldéhyde butyrique et du formol dans le lait de chaux nous avons obtenu un produit distillable. Il s'agissait bien de l'alcool recherché, le point de fusion correspondant à celui indiqué par un brevet.

Pour nous rendre compte si le procédé employé pour la synthèse du diméthylol-2-2-butanol-1 s'appliquait à n'importe quel aldéhyde de la série grasse nous avons fait un essai avec l'aldéhyde heptylique. Cet aldéhyde étant insoluble dans l'eau, il a fallu ajouter une grande quantité d'alcool. Malgré cela, il s'est formé une masse visqueuse infiltrable. En opérant en solution hydroalcoolique en présence de carbonate de potassium — méthode de Hobson Mills — nous avons obtenu

une huile jaune, très dense qui s'est décomposée à la distillation sous 0,8 mm.

Il faut donc admettre qu'une chaîne trop longue — heptylique dans le cas cité — empêche la formation de triols ou du moins réduit beaucoup leur stabilité. Déjà le diméthylol-2-2-butanol-1 ne supporte pas d'être distillé sous 12 mm. et même sous 1 mm., nous avons quelquefois noté une légère décomposition.

La littérature ne mentionne pas de triols à fonctions alcooliques primaires dans la série aromatique à part le 3-phényl-diméthylol-2-2-propanol préparé par Franke et Sigmund [20].



Ils font agir à froid le formol sur l'aldéhyde phénylacétique-propionique en présence de potasse alcoolique.

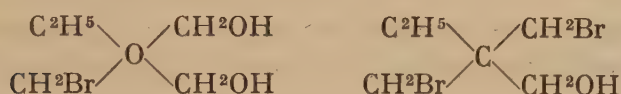
Cette méthode nous ayant donné de bons résultats nous avons voulu l'appliquer à l'aldéhyde phénylacétique ; mais déjà en ajoutant la potasse alcoolique, il se forme un précipité assez important que nous n'avons pas pu éviter même en modifiant les conditions. La suite des opérations nous a conduit à une huile jaune distillant entre 150-250° sous 1,2 mm. qui n'a pas cristallisé après deux mois d'abandon.

Nous avons pu observer le même phénomène en effectuant la condensation avec du carbonate de potassium ou avec de la chaux. La formation du même précipité dans chaque cas nous a amené à rechercher

s'il se produisait aussi quand on faisait agir la potasse alcoolique sur l'aldéhyde phénylacétique sans ajouter le formol. Le résultat négatif de cet essai nous a laissé supposer qu'il s'agissait d'un produit de condensation dans le genre des aldols.

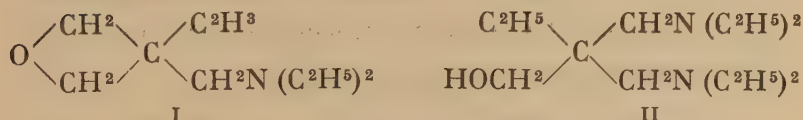
Nous avons préparé les dérivés bromés ou aminés de l'un de ces triols.

En faisant varier la température de chauffage du diméthylol-2-2-butanol-1 avec de l'acide bromhydrique fumant on obtient le méthylol-2-bromométhyl-2-butanol-1 et le dibromométhyl-2-2-butanol-1 en proportions variables.



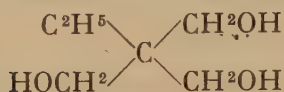
Vers 65° il se forme surtout de l'alcool monobromé, à 125° du dibromé. Le premier étant soluble dans l'eau on le sépare aisément du dihalogéné.

L'action des amines sur les bromhydrines de cette série présente beaucoup d'analogies avec ce que nous avons observé dans la série de la pentaérythrite. Comme nous l'avons fait remarquer dans ce cas, l'action de la diéthylamine conduit à la formation d'un noyau époxy (I) et l'alcool didiéthylaminé ne se forme qu'en très petite quantité (II).



Préparations.

Diméthylol-2-2-butanol-1 (1386 F).



40 gr. de chaux vive sont additionnés de 1600 cc. d'eau dans un ballon à trois tubulures muni d'un agitateur, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome. On chauffe et on ajoute, à 45°, un mélange de 73 gr. d'aldéhyde butyrique et de 330 cmc. d'une solution de formol à 35 %, en agitant vigoureusement. Après vingt minutes l'addition est terminée et la température a atteint 53°. On maintient cette température pendant cinq heures, sans cesser d'agiter, la solution est devenue brune.

Après treize heures, on essore la chaux, puis on ajoute 33 cmc. d'acide sulfurique concentré pour précipiter le calcium en solution. Pour éliminer complètement la chaux on ajoute, à la solution préalablement filtrée et portée à ébullition, la quantité d'acide oxalique nécessaire. Il faut éviter d'en ajouter une trop grande quantité, car tout excès d'acide oxalique provoque des résinifications qui rendent la distillation du produit très laborieuse. Cette solution est concentrée, puis additionnée d'un peu d'alcool, enfin filtrée pour éliminer les dernières traces de sels minéraux. Après avoir chassé l'alcool on distille :

Eb. _{0,8} : 150-170° 81 gr.

On distille une seconde fois et recueille deux fractions :

Eb. _{0,7} : 147-155°	30 gr.
155-165°	44 gr.

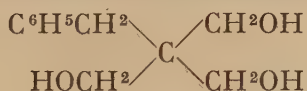
La deuxième fraction cristallise déjà pendant la distillation.

On abandonne les deux fractions dans un dessiccateur sur de l'acide sulfurique ; après quelques jours la fraction du point d'ébullition 155-165° est devenue une pâte. On l'étale sur une assiette poreuse et la sèche à nouveau pendant plusieurs jours. Le produit s'est solidifié F. 53-54°. La première fraction, amorcée, cristallise après quelques semaines.

Le triol obtenu se présente sous forme de cubes F. 58° après recristallisation dans de l'éther acétique.

Il est soluble dans l'eau, l'alcool, insoluble dans le chloroforme, peu soluble dans le benzène.

3-Phényl-diméthylol-2-2-propanol-1 (1385 F).



Aldéhyde phénylpropylique	50 gr.
Formol en solution à 30 %	130 cc.

Au mélange des deux aldéhydes ajouter peu à peu en refroidissant 42 gr. de potasse dissous dans 350 cmc. d'alcool à 96° ; après avoir abandonné pendant une nuit, neutraliser au moyen d'un courant d'acide carbonique, essorer le carbonate de potassium et chasser

l'alcool dans le vide : deux couches se forment. Diluer, alcaliniser et extraire à l'éther ; sécher la solution éthérée sur du sulfate de sodium. Chasser l'éther et distiller.

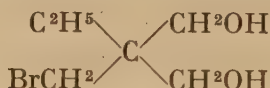
Chasser la moitié environ du contenu du ballon en atteignant 150° sous 18 mm. ; à ce moment on note une légère décomposition et la distillation est poursuivie sous 0,9 mm. La température dépasse assez rapidement 160° et, entre 170-200°, on recueille une huile jaune, très dense qu'on distille une seconde fois :

Eb._{1,2} : 170-180°.

180-200°.

Cette dernière fraction cristallise peu à peu. F. 67°. Après deux recristallisations successives dans le benzène, le point de fusion atteint 76°. La première fraction cristallise aussi après quelques jours d'abandon. Rendements : 26 gr. de produit pur.

Bromométhyl-2-méthylol-2-butanol (1387 F).



Diméthylol-2-2-butanol-1 30 gr.

Acide bromhydrique à 66 % 100 cc.

Chauffer le triol avec l'acide bromhydrique fumant pendant quinze heures à 90°. Il se forme deux couches. On décante la couche supérieure et lave la couche inférieure, constituée par du produit dibromé, avec de l'eau bouillante. La couche supérieure, à laquelle on

a ajouté l'eau de lavage, est concentrée dans le vide, puis distillée :

Eb. ₁₈ : 159-162°.

Rendements : 30 gr. soit 68 de la théorie F. 73°, après recristallisation dans le benzène F. 78°. Aiguilles.

Dosage du brome (d'après Stepanoff-Volhard) :

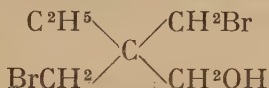
Subst. : 0,2335 gr.

Calculé % Br pour C⁶H¹³O²Br..... 41,85 %

Trouvé 41,68 %

Le produit est soluble à froid dans l'alcool, l'éther et à chaud dans l'eau et le benzène.

Di (bromométhyl)-2-2-butanol-1(1390 F).



Diméthylol-2-2-butanol-1 25 gr.

Acide bromhydrique à 66° 100 cc.

Chauffer le mélange du triol et de l'acide bromhydrique pendant quinze heures à 125°. La couche inférieure est lavée plusieurs fois à l'eau bouillante pour éliminer les traces du dérivé monobromé. Reprendre le résidu par de l'éther, sécher la solution étherée, chasser l'éther et distiller.

On recueille une huile légèrement jaune distillant entre 138-142° sous 18 mm. Par frottement des parois du récipient au moyen d'une baguette de verre la cris-

tallisation est amorcée. La masse pâteuse est séchée sur une assiette poreuse.

Rendements : 25 gr. Bâtonnets allongés.

F. 42 gr. Eb._{0,8} : 104°.

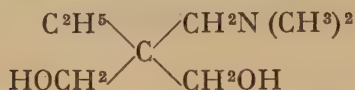
Dosage du brome :

Subst. : 0,1956 gr.

Calculé % Br pour C⁶H¹²OBr²..... 61,53 %

Trouvé 61,45 %

Diméthylaminométhyl-2-méthylol-2-butanol-1.



Bromométhyl-2-méthylol-2-butanol-1 16 gr.

Diméthylamine en solution benz. à 30 %... 40 gr.

Chauffer ce mélange pendant quinze heures à 130°. Après refroidissement essorer le bromhydrate de diméthylamine et extraire la solution benzénique avec de l'HCl dilué ; concentrer la solution chlorhydrique puis ajouter de la soude. Le diméthylaminométhyl-méthylol-butanol étant trop soluble dans l'eau il n'est pas possible de l'obtenir par extraction d'une solution aqueuse même assez alcaline avec du chloroforme ; il faut ajouter de la soude à la solution acide concentrée et assez de carbonate de sodium pour faire une pâte granuleuse ; cette pâte est alors triturée et épuisée avec du chloroforme. Décanter le chloroforme qui contient l'aminoalcool, chasser le solvant et distiller.

Eb.₁₇ : 148-150°.

Rendements : 8 gr., soit 61 % de la théorie.

Liquide incolore très dense, soluble dans l'eau, le chloroforme, moins soluble dans l'éther.

Dosage acidimétrique (indicateur tournesol) :

1,7135 gr. de base neutralisent..... 10,58 cc. HCl N
Théorie 10,64 cc.

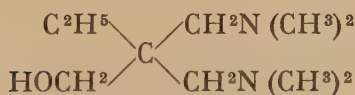
Chlorhydrate : le chlorydrate cristallise après quelques jours.

Il se liquéfie instantanément au contact de l'air ce qui ne nous a pas permis de faire un dosage de chlore.

Chlorhydrate de l'ester benzoïque : Reste à l'état huileux, même après plusieurs mois.

Chlorhydrate de l'ester o-nitro-benzoïque : comme l'ester benzoïque.

Di (diméthylaminométhyl)-2-2-butanol.



Di(bromométhyl)-2-2-butanol..... 13 gr.
Diméthylamine en solution benz. à 25 %... 72 gr.

Chauffer ce mélange pendant quinze heures à 155°. Essorer le bromhydrate de diméthylamine formé (11,5 gr. ; théorie 12,5) et chasser le benzène dans le vide. Ajouter un peu d'eau et acidifier au congo ;

extraire les corps neutres avec de l'éther, alcaliniser fortement et extraire la base à l'éther. Distiller ; on recueille deux fractions :

Eb. ₁₈ : 80-115° ..
115-120°

La fraction distillant entre 115-120° est composée par l'aminoalcool recherché, comme le démontre le dosage.

Dosage acidimétrique :

2,2314 gr. de base neutralisent..... 23,46 cc. d'HCl
Théorie 23,73 cc.

Dichlorhydrate : en évaporant la solution aqueuse neutre on obtient une huile qui ne cristallise pas. Après vingt-quatre heures d'abandon sur de la chaux on ajoute de l'acétone anhydre, chauffe à ébullition et fait tomber goutte à goutte de l'alcool absolu jusqu'à dissolution complète. Le chlorhydrate cristallise en aiguilles.

F. 110° : très hygroscopique.

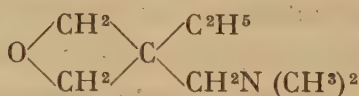
Dosage de chlore :

Subst. : 0,2492 gr.

Calculé % Cl pour C¹⁰H²⁰ON²Cl².... 27,20 %

Trouvé..... 27,03 %

Le dosage de la première fraction semble indiquer qu'il s'agit de l'époxy-2-2-diméthylamino-1-butane.



Dosage acidimétrique :

0,4240 gr. de base neutralisent.....	3,03 cc. d'HCl N
Théorie	2,96 cc.

**Action de la diéthylamine sur le di(bromométhyl)-
2-2-butanol-1.**

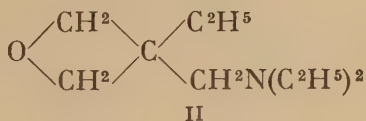
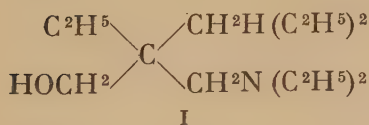
Di(bromométhyl)-2-2-butanol-1 (1 mol.).....	11 gr.
Diéthylamine (6 mol.).....	22 gr.

Chauffer ce mélange pendant quinze heures à 168°. Essorer le bromhydrate de diéthylamine et laver avec du benzène. Chasser le benzène et l'excès de diéthylamine dans le vide. Reprendre le résidu par un peu d'eau et acidifier au congo. Extraire les corps neutres à l'éther, alcaliniser fortement et extraire la base. Sécher sur du sulfate de sodium, chasser l'éther et distiller.

Eb.₁₇ : 105-120° 5 gr.

Liquide incolore, soluble dans l'eau, l'éther, le chloroforme.

On peut prévoir la formation de deux corps : le di(diéthylaminométhyl)-2-2-butanol-1 [I] et l'époxy-2-2-diéthylamino-1-butane [II], correspondant aux formules brutes et aux dosages suivants :



0,3838 gr. de base neutralisent.....	2,30 cc. HCl N
Calculé pour $C_{14}H_{32}ON_2$ (I)	3,14 cc.
Calculé pour $C_{10}H_{21}ON$ (II)	2,24 cc.

Le dosage du corps obtenu indique la présence dominante du corps correspondant à la seconde formule brute ; il se forme cependant une petite quantité de produit de formule brute I, car par l'action du chlorure de benzoyle on obtient un peu du dérivé benzoyle du di(diéthylaminométhyl)-2-2-butanol-1.

Action du chlorure de benzoyle : dissoudre la base obtenue dans du benzène anhydre et ajouter le chlorure de benzoyle. Il se produit un léger échauffement. La solution se trouble quand on ajoute un peu d'éther anhydre. Après vingt-quatre heures on essore un produit cristallin. F. 141,5°. 0,2 gr.

Dosage du chlore :

Subst. : 0,1374 gr.

Calculé % Cl pour $C^{24}H^{38}O^2N^2Cl^2$ 16,86 %

Trouvé..... 16,86 %

Chlorhydrate de l'époxy-2-2-diéthylamino-1-butane :
aiguilles fines ; recristallisé dans de l'acétone anhydre.
F. 147-148°.

Dosage du chlore :

Subst. : 0,2166 gr.

Calculé % Cl pour $C^{10}H^{22}ONCl$ 17,10 %

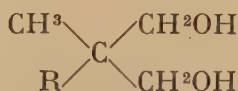
Trouvé..... 17,03 %

CHAPITRE TROISIÈME

Préparation de quelques glycols et de leurs dérivés bromés et aminés.

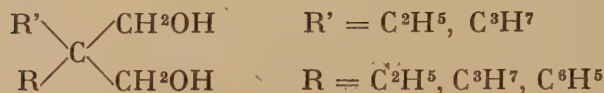
Partie théorique.

Dans les chapitres précédents nous avons décrit des alcools à trois ou quatre fonctions primaires possédant tous un carbone tétrasubstitué. Pour compléter nos recherches nous nous sommes proposés de synthétiser encore quelques glycols à carbone tétrasubstitué. R. Firmenich [22] avait déjà préparé des glycols à fonctions primaires de la formule générale :



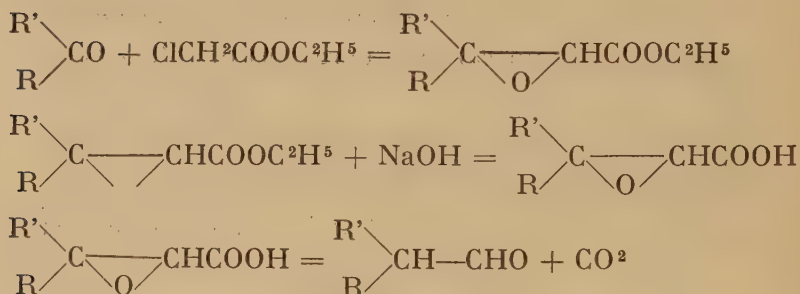
ou $\text{R} = \text{C}^n\text{H}^{2n+1}$, C^6H^5 . Il faisait agir le formol sur les aldéhydes de formule générale $\begin{array}{c} \text{CH}^3 \\ \quad \diagdown \\ \quad \text{R} \end{array} \text{CH}-\text{CHO}$ en présence de carbonate de potassium. En employant la méthode de Hobson et Mills [21] légèrement modifiée, nous avons préparé, par le même procédé, des glycols

ou le groupe méthyle était remplacé par le groupe éthyle ou propyle.

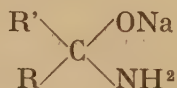


Les glycols possédant un groupe méthyle n'ont montré aucune action hypnotique.

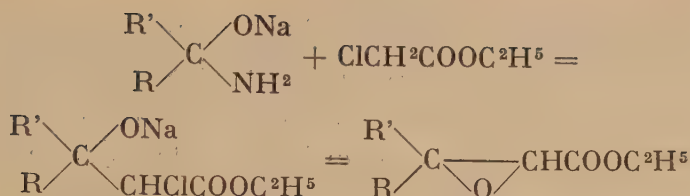
Pour préparer les aldéhydes, matières premières de ces condensations, nous avons le choix entre plusieurs procédés. La méthode de Darzens [23] reprise et modifiée par Claisen [24] nous a donné de bons résultats pour l'aldéhyde phényl-éthyl-acétique. La réaction est la suivante :



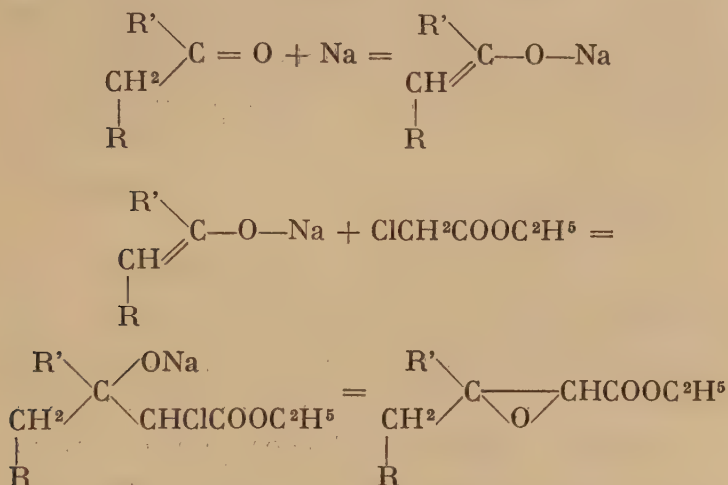
Claisen admettait lors de cette condensation en présence d'amidure de sodium la formation initiale de



se condensant ensuite avec le chloracétate tout en perdant une molécule d'ammoniaque.



Par contre Rutkowsky et Dajew [25] ont pu isoler l'énolate de sodium de la cétone en employant comme moyen de condensation l'éthylate ou l'amidure de sodium, ou simplement le métal lui-même. L'énolate réagit ensuite avec le chloracétate d'éthyle :



Il est donc possible d'employer comme moyen de condensation le sodium métallique. Nous avons effectué la condensation de la phényléthylcétone avec le chloracétate d'éthyle d'après le procédé employé par Billeter [26] pour préparer l'éther héxylméthylglycidique : on fait tomber goutte à goutte le mélange de la cétone avec le chloracétate d'éthyle sur du sodium en fil plongé dans de l'éther.

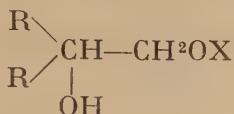
En saponifiant l'éther glycidique, on obtient l'acide correspondant qui est très peu stable. Il se transforme déjà en aldéhyde à la température ordinaire avec perte de CO^2 . Claisen indique qu'il suffit pour cette saponification d'ajouter la quantité théorique de soude alcoolique à la solution de l'éther glycidique dans l'alcool absolu. Ce procédé ne nous a pas donné des résultats satisfaisants et pour obtenir une saponification complète nous avons dû chauffer pendant deux heures sur le bain-marie. Le sel de sodium de l'éther glycidique ne se séparant pas par refroidissement nous avons alors neutralisé cette solution par de l'acide chlorhydrique dilué, et constaté le départ d'acide carbonique ; nous avons achevé cette décomposition par un entraînement à la vapeur qui nous a permis de recueillir l'aldéhyde pur.

Appliquée à la préparation d'autres aldéhydes, cette méthode ne nous a pas toujours donné les mêmes bons résultats. En faisant agir par exemple le chloracétate d'éthyle sur la cyclopentanone nous avons bien obtenu un produit de condensation homogène, mais la saponification et la décomposition de l'acide s'opèrent avec de très mauvais rendements ainsi que l'avait déjà constaté Newmann [27] dans le cas du cyclopentyl-méthanal.

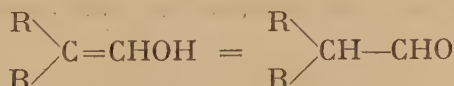
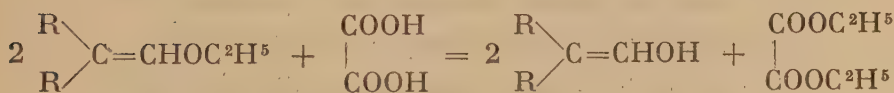
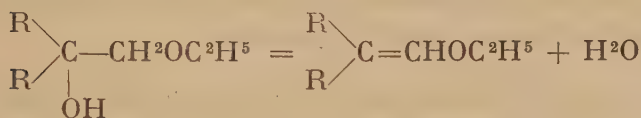
Pour préparer l'aldéhyde dipropylacétique nous avons choisi la méthode de Béhal et Sommelet [28] qui nous permettait d'éviter l'emploi de la butyrone — substance très coûteuse — comme matière première.

Cette méthode est basée sur l'action de l'acide oxa-

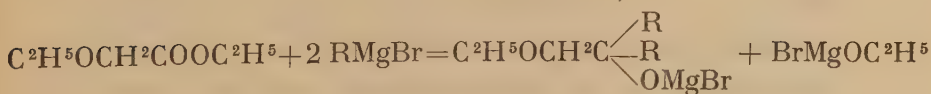
lique sur les dérivés alcoylés ou phénylés des glycols de la formule générale :

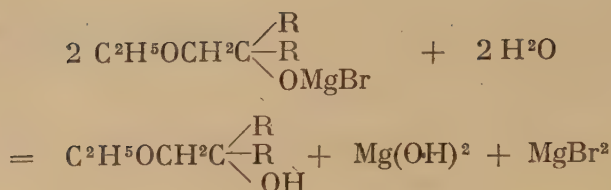


où X représente soit un alcoyle, soit un reste phénolique. Il est probable qu'il se forme tout d'abord un dérivé éthylénique, puis que l'acide oxalique saponifie la fonction éther en donnant de l'oxalate d'éthyle dont la présence a été mise en évidence par sa transformation en oxamide. Enfin, le dérivé éthylénique se transforme en aldéhyde :



Pour préparer le dérivé alcoylé du glycol on fait réagir un organomagnésien, dans notre cas le bromure de propylmagnésium, sur l'éthoxyacétate d'éthyle. La réaction se fait de la façon suivante :





Henry [29] et Schreiner [30] ont préparé l'éthoxy-acétate d'éthyle par l'action de l'éthylate de sodium sur le monochloracétate d'éthyle. Nous avons suivi leurs indications.

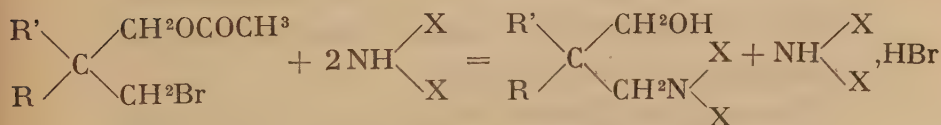
Nous avons déjà parlé ci-dessus de la transformation des aldéhydes en glycols qui s'effectue au moyen de formol en présence de carbonate de potassium. Pour préparer les halohydrines de ces glycols, plusieurs méthodes étaient à notre disposition :

- 1° la méthode de Darzens [31] qui fait agir le chlorure de thionyle en présence de pyridine ;
- 2° l'action du pentachlorure de phosphore à 80° ;
- 3° l'action de l'acide bromhydrique dissous dans de l'acide acétique et chauffage sous pression à 100°.

Les deux premières méthodes sont celles proposées par Hobson Mills et Leslie Bains [21] qui, les premiers ont préparé des glycols de ce genre. R. Firmenich [22] n'a jamais obtenu la chlorhydrine décrite par eux en employant ces procédés. Par contre il a pu préparer une bromhydrine acétylée par la troisième méthode. Pour obtenir la bromhydrine il suffit de désacétyle, mais si la bromhydrine n'est qu'un pro-

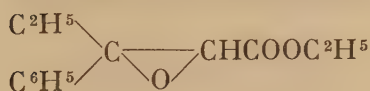
duit intermédiaire pour la synthèse des aminoalcools cette opération est inutile. En chauffant le produit bromé et acétylé avec une amine on détermine à la fois le remplacement du brome par l'amine et la saponification de la fonction acétylée.

La préparation des aminoalcools n'a pas présenté de difficultés. On les obtient d'après les procédés habituels qui consistent à chauffer les dérivés halogénés avec des amines en tube scellé à des températures variant entre 150 et 180°. La durée de la réaction est assez longue, il faut chauffer au moins pendant quarante-huit heures. Ceci s'explique par le fait que l'amine doit d'abord saponifier la fonction acétylée et que l'halogène est très stable dans ce genre de corps.



Préparations.

Ether éthyl-phényl-glycidique.



Propiophénone (Eb. ₁₇ : 104°) (1 mol.).....	134 gr.
Chloracétate d'éthyle (Eb.141-142°) (1 mol.).....	122 gr.
Sodium (1 mol.)	23 gr.

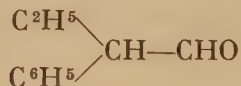
On dissout le mélange de la propiophénone et du choracétate d'éthyle dans un égal volume d'éther et on fait tomber cette solution goutte à goutte sur le sodium en fil plongé dans de l'éther anhydre. Après quatre heures environ l'addition est terminée. Pendant ce temps la température ne doit pas dépasser + 5°. Ainsi on évite que la réaction ne s'emballe, ce qui diminuerait sensiblement les rendements. Après avoir laissé reposer une nuit on chauffe à ébullition pendant trois heures, puis on verse le contenu du ballon dans de l'eau. La couche étherée est décantée et lavée plusieurs fois à l'eau. Ce lavage donne toujours naissance à des émulsions. Pour séparer les deux couches plus aisément on a avantage à ajouter un peu d'une solution de chlorure de sodium saturée. La couche étherée est séchée sur du sulfate de sodium, l'éther est chassé et finalement on distille le résidu.

On recueille la fraction distillant entre 135 et 160° sous 15 mm. Pour purifier l'éther glycidique on le redistille.

Eb.₁₅ : 151-153°.

Rendements : 90 gr. de produit brut, soit 40 % de la théorie.

Aldéhyde phényl-éthyl-acétique.



On chauffe 85 gr. d'éther éthy-phényl-glycidique avec 200 cmc. de soude 5 N à reflux pendant deux

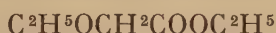
heures. Après refroidissement on neutralise avec de l'acide chlorhydrique. L'acide glycidique ainsi libéré est très peu stable et sa décomposition commence déjà à froid. On entraîne à la vapeur et extrait le distillat à l'éther.

L'aldéhyde obtenu est assez pur pour être directement employé pour la condensation avec le formol.

Eb.₁₆ : 104-106°.

Rendements : 43 gr., soit 76 % de la théorie.

Ethoxyacétate d'éthyle.

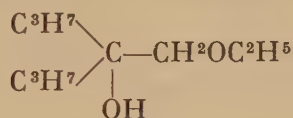


Chloracétate d'éthyle.....	122 gr.
Sodium dissous dans 500 cc. d'alcool absolu.....	23 gr.

On ajoute goutte à goutte le chloracétate d'éthyle dans la solution d'éthylate de sodium. Le chlorure de sodium précipite et un échauffement violent se produit. Après une heure et demie l'addition est terminée ; on chauffe encore pendant une heure sur le bain-marie, puis on essore le chlorure de sodium et distille la solution filtrée.

L'éthoxyacétate d'éthyle bout à 154-157° sous pression normale.

Dipropyl-éthoxyméthyl-carbinol.



Bromure de propyle (2 mol.)	123 gr.
Magnésium (2 mol.).....	24 gr.

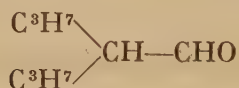
Laisser tomber la solution de bromure de propyle dans le double de son volume d'éther sur le magnésium sec. Refroidir de temps en temps, mais en évitant d'arrêter la réaction. Après avoir ajouté la totalité de la solution éthérée abandonner pendant une heure, puis laisser tomber goutte à goutte 63 gr. (1 mol) d'éthoxyacétate d'éthyle dissous dans son volume d'éther. La réaction est violente et il faut refroidir à plusieurs reprises. Laisser reposer une nuit puis chauffer à ébullition pendant trois heures et abandonner un jour. Verser le produit de la réaction sur de la glace et ajouter de l'acide sulfurique dilué au dixième en quantité théorique. Décanter la couche supérieure, sécher sur du sulfate de sodium et chasser l'éther.

On distille d'abord sous pression réduite et recueille la fraction distillant de 75-100° sous 14 mm. Pour purifier le produit on redistille sous pression ordinaire.

Eb. : 195-200°.

Rendements : 36 gr.

Aldéhyde dipropylacétique.



Dipropyl-éthoxyméthyl-carbinol (1 mol.)	18 gr.
Acide oxalique desséché (2 mol.)	19 gr.

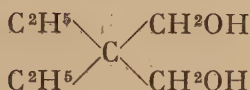
Chauffer le mélange de l'acide et du carbinol pendant quatre heures à 105-115° dans un ballon placé

dans un bain d'huile. Laisser refroidir, puis ajouter de l'eau. Deux couches se sont formées. Entraîner à la vapeur et extraire le distillat à l'éther. Sécher la solution étherée, chasser l'éther et distiller.

Eb.₇₆₀: 159-162° (Béhal et Sommelet indiquent 159-161°).

Rendements : 8 gr., soit 62 % de la théorie.

Diéthyl-2-2-propanediol-1-3 (1435 F)



Aldéhyde diéthylacétique	70 gr.
Formol en solution à 35 %	165 cc.
Eau	140 cc.
Carbonate de potassium.....	50 gr.

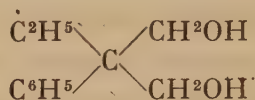
Chauffer ce mélange sur le bain-marie à reflux pendant douze heures après avoir ajouté un peu d'alcool pour rendre la solution homogène. Chasser l'alcool dans le vide. Deux couches se sont formées. Extraire à l'éther, sécher la solution étherée et chasser le solvant sur le bain-marie. Distiller :

Eb.₁₇: 134°.

Rendements : 70 gr., soit 76 % de la théorie.

Après quelques heures, le produit de distillation se solidifie. Par recristallisation dans le benzène on obtient le glycol sous forme d'aiguilles F. 58-59°.

Phényl-2-éthyl-2-propanediol-1-3 (1444 F).



Aldéhyde phényléthylacétique.....	40 gr.
Formol en solution à 35 %	70 cc.
Eau	60 cc.
Carbonate de potassium	21 gr.

On emploie le même mode opératoire que dans l'essai précédent. Après avoir chassé l'éther, le glycol cristallise et on peut le purifier soit par distillation, soit par recristallisation dans du benzène.

Eb.₁₆: 182-183°.

Rendements : 34 gr., soit 70 % de la théorie.

Plaques rectangulaires (benzène) F. 78°. Soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther.

Dipropyl-2-2-propanediol-1-3 (1516 F).



Aldéhyde dipropylacétique	8 gr.
Formol en sol. à 35 %	15 cc.
Eau	12 cc.
Carbonate de potassium	4,5 gr.

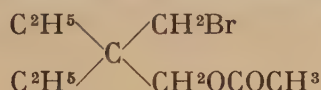
On opère de la même façon que pour la préparation du diéthylpropanediol. Chasser l'éther et distiller dans le vide, le glycol reste liquide. Après distillation on obtient un produit qui cristallise bientôt.

Eb₁₅ : 144°.

Rendements : 6 gr., soit 60 % de la théorie.

Recristallisé dans du benzène le glycol fond à 56°. Il est soluble dans l'alcool, l'éther, peu soluble dans l'eau.

Diéthyl-2-2-bromo-3-acétyl-propanol-1 (1437 F)



Diéthylpropanediol (1 mol.)..... 33 gr.

Acide acétique 50 cc.

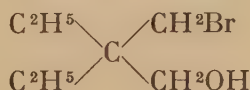
Acide bromhydrique gazeux (1 mol. 1/2)..... 30 gr.

Faire arriver l'acide bromhydrique dans la solution acétique du glycol jusqu'à augmentation du poids voulue. Chauffer ce mélange pendant dix-sept heures en tube scellé à 100°. Ajouter de l'eau et extraire à l'éther. Laver la solution étherée avec une solution de carbonate de sodium pour éliminer l'acide bromhydrique et l'acide acétique. Sécher sur du sulfate de sodium, chasser l'éther et distiller.

Eb₁₇ : 121-122°. Liquide légèrement coloré à odeur caractéristique.

Rendements : 51 gr., soit 86 % de la théorie.

Diéthyl-2-2-bromo-3-propanol-1 (1436 F).



Diéthyl-bromo-acétyl-propanol 53 gr.

Acide chlorhydrique 3 N..... 200 cc.

Chauffer à ébullition le produit de la réaction précédente avec de l'acide chlorhydrique 3 N pendant quatre heures après avoir ajouté de l'alcool pour rendre la solution homogène. Laisser refroidir puis ajouter de l'eau. Décanter la couche qui contient l'alcool bromé et extraire la solution aqueuse à l'éther. Réunir la solution étherée et la couche décantée, sécher sur du sulfate de sodium, chasser l'éther et distiller.

Eb_{17} : 112°.

Rendements : 37 gr., soit 83 % de la théorie.

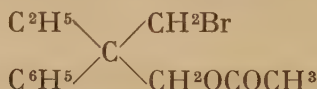
Le produit de distillation se solidifie peu à peu. Recristallisé dans le benzène il se présente sous forme de gros prismes rectangulaires $F. 32^{\circ}$. L'odeur de cet alcool bromé rappelle beaucoup celle du camphre.

Dosage de brome (Stepanoff-Volhard) :

Subst. : 0,2939 gr.

Calculé % Br pour $C^7H^{15}OBr$	41,02 %
Trouvé.....	41,03 %

Phényl-2-éthyl-2-bromo-3-acétyl-propanol-1.



Phényléthylpropanediol.....	21 gr.
Acide acétique	32 cc.
Acide bromhydrique gazeux (1 mol. 1/2).....	14 gr.

On emploie la même méthode que pour le diéthyl-

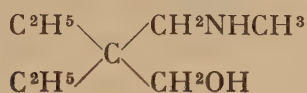
bromo-acétyl-propanol. Toutefois on ne chauffe que pendant sept heures, un chauffage prolongé provoquant la formation de résines.

Eb₃ : 152°.

Rendements : 19 gr., soit 58 % de la théorie.

Liquide légèrement coloré à odeur caractéristique.

Diéthyl-2-2-méthylamino-3-propanol.



Diéthyl-bromo-acétyl-propanol 24 gr.

Monométhylamine en sol. benz. à 8 % 130 gr.

Chauffer ce mélange pendant quarante-huit heures en tube scellé à 160°. Le bromhydrate de méthylamine ne se sépare pas à l'état cristallin. Extraire avec de l'acide chlorhydrique dilué, laver à l'éther pour enlever les corps neutres, puis alcaliniser fortement. Extraire à l'éther, sécher cette solution et distiller.

Eb₁₅ : 103-104°.

Rendements 5,5 gr. soit 40 % de la théorie.

La base est peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther.

Dosage acidimétrique (tournesol) :

2,111 gr. de base neutralisent.... 14,38 cc. d'HClN

Théorie 14,55 cc.

Chlorhydrate : aiguilles blanches. Recristallisé dans l'acétone anhydre F. 174°.

Dosage du chlore :

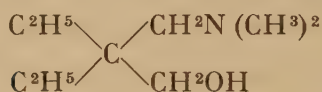
Subst. : 0,1977 gr.

Calculé % Cl pour $C^8H^{20}ONCl$ 19,55 %

Trouvé 19,47 %

Chlorhydrate de l'ester benzoïque : Verser la solution du chlorure de benzoyle dans la solution de l'aminool dans du benzène. Il se produit un échauffement, mais le chlorhydrate de l'ester benzoïque ne cristallise pas ; si on ajoute un peu d'éther anhydre le chlorhydrate précipite. On le recristallise dans un mélange d'éther et de benzène F. 128°.

Diéthyl-2-2-diméthylamino-3-propanol-1.



Diéthylbromopropanol 19,5 gr.

Diméthylamine en solution benz. à 25 % . . . 54 gr.

Chauffer ce mélange pendant quarante heures à 170°. Essorer le bromhydrate de diméthylamine. Extraire la solution benzénique avec de l'acide chlorhydrique, laver la solution acide avec de l'éther, alcaliniser fortement et extraire la base à l'éther. Sécher sur du sulfate de sodium, chasser l'éther et distiller.

Eb.₂₀ : 95°.

Rendements : 6 gr., soit 40 % de la théorie.

La base est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther.

Dosage acidimétrique :

1,0714 gr. de base neutralisent.... 6,71 cc. d'HCl N
Théorie 6,73 cc.

Chlorhydrate : aiguilles blanches, recristallisé dans l'acétone anhydre F. 100°. Hygroscopique.

Dosage du chlore :

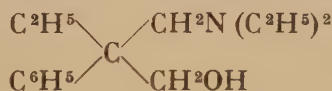
Subst. : 0,2129 gr.

Calculé % Cl pour $C^9H^{22}ONCl$ 18,15 %
Trouvé..... 18,17 %

Iodométhylate : recristallisé dans l'alcool absolu F. 122°.

Chlorhydrate de l'ester benzoïque : recristallisé dans de l'acétone anhydre F. 102°.

Phényl-2-éthyl-2-diéthylamino-3-propanol-1.



Phényléthyl-bromo-acétyl-propanol..... 18 gr.
Diéthylamine..... 14 gr.

Chauffer ce mélange pendant quarante-huit heures à 180°. Essorer le bromhydrate de diéthylamine et suivre le même procédé que dans la préparation précédente.

Eb.₁₄ : 139-141°.

Rendements : 6 gr., soit 40 % de la théorie.

Dosage acidimétrique :

0,6220 gr. de base neutralisent.... 2,68 cc. d'HCl N
Théorie 2,64 cc.

Chlorhydrate : le chlorhydrate fond à 171° après recristallisation dans un mélange d'acétone anhydre et d'éther. Aiguilles.

Chlorhydrate de l'ester benzoïque : on précipite ce chlorhydrate en ajoutant un peu d'éther anhydre à la solution benzénique. Recristallisé dans de l'acétone anhydre F. 116°.

TABEAU RÉCAPITULATIF

No	Produit	P. F.	Souris intraperit. mg./100 gr.		Cobaye intraveineux mg./100 gr.	
			Dose hypnotique	Dose toxique	Dose hypnotique	Dose toxique
1386 F	$\begin{array}{c} \text{C}^2\text{H}^5 \\ \text{HOCH}_2 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	58°	1000	1000	—	—
1387 F	$\begin{array}{c} \text{C}^2\text{H}^5 \\ \text{HOCH}_2 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{Br} \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	78°	50	100	—	—
1390 F	$\begin{array}{c} \text{C}^2\text{H}^5 \\ \text{HOCH}_2 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{Br} \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	42°	125	125	—	—
1385 F	$\begin{array}{c} \text{C}^6\text{H}^5 \\ \text{HOCH}_2 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	76°	75	100	—	—
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	127°	500	500	s. act.	s. act.
1435 F	$\begin{array}{c} \text{C}^2\text{H}^5 \\ \text{C}^2\text{H}_5 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	58-59°	50	125	30	100
1516 F	$\begin{array}{c} \text{C}^3\text{H}_7 \\ \text{C}^3\text{H}_7 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	56°	50	125	10	30
1444 F	$\begin{array}{c} \text{C}^6\text{H}^5 \\ \text{C}^2\text{H}_5 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	78°	25	25	25	50
1436 F	$\begin{array}{c} \text{C}^2\text{H}^5 \\ \text{C}^2\text{H}_5 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{Br} \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	32°	25	100	100	200
1396 F	$\begin{array}{c} \text{BrCH}_2 \\ \text{BrCH}_2 \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	110°	50	50	—	—

ESSAIS PHARMACOLOGIQUES

Comme nous l'avons fait remarquer dans l'introduction on ne connaissait pas jusqu'à présent de glycols à fonctions alcooliques primaires ayant des propriétés hypnotiques. Quelques auteurs ont déjà mis en évidence l'action hypnotique de certains glycols à fonctions secondaires ou tertiaires. Ainsi la pinacone essayé par Thierfelder et von Mehring [32] et le propanediol-1-2 essayé par Baum [33] ont montré des propriétés hypnotiques. Tiffeneau [34] laissant en contact des épinoches avec des solutions très diluées

de glycols du type $R - \text{CHOH} - \text{COH} \begin{matrix} \nearrow R' \\ \searrow R \end{matrix}$ a constaté après quelques minutes leur immobilité complète.

Le nombre des expériences dans cette série est donc très restreint.

On trouvera dans le tableau ci-joint les résultats des essais effectués avec certains glycols et triols préparés par nous. Le diméthylol-2-2-butanol-1 est faiblement hypnotique à la dose même où il provoque la mort. Seul parmi les triols, le diméthylol-2-2-phényl-3-propanol-1 agit à la dose de 75 mgr. par 100 gr. de sou-

ris, la dose toxique étant de 100 mgr. Par contre, la pentaglycérine est dépourvue de toute action.

Ces constatations nous permettent de formuler une règle générale : le pouvoir hypnotique augmente avec le poids moléculaire. Nous avons pu également vérifier ces faits dans la série des glycols.

L'introduction d'un atome de brome dans la molécule est un nouveau facteur d'exaltation des propriétés hypnotiques : ainsi le méthylol-2-bromométhyl-2-butanol-1 agit déjà à 50 mgr. par 100 gr. de souris. Au contraire, le remplacement d'un second groupe hydroxyle par un nouvel atome de brome fait presque totalement disparaître cette action.

Dans la série des glycols, nous observons les mêmes lois. Le diméthyl-2-2-propanediol-1-3 n'agit pas sur le cobaye et très peu sur la souris. Dès que l'on remplace les groupes méthyle par des groupes éthyle l'action hypnotique devient très nette. Ce même phénomène a été observé dans la série des barbituriques, où l'acide diméthylbarbiturique est absolument inactif ; les propriétés du véronal, l'acide diéthylbarbiturique, sont bien connues.

L'introduction d'un atome de brome produit le même effet que dans la série des triols. Le 1436 F est deux fois plus actif que le 1435 F et le 1396 F l'est même dix fois plus que le produit non-bromé.

La marge entre la dose efficace et la dose toxique est généralement plus grande chez les glycols ; malheureusement nous constatons une augmentation paral-

lèle des propriétés hypnotiques et de la toxicité avec le poids moléculaire.

Nous avons comparé nos glycols aux produits correspondants de la série des barbituriques. Cette étude nous a donné pour le véronal et le diéthyl-2-2-propa-nediol-1-3 les résultats suivants :

Produit	Souris intrapérit. mg/100 gr.		Lapin intraveineux mg/100 gr.		Chat <i>per os</i>
	Dose hypno- tique	Dose toxique	Dose hypno- tique	Dose toxique	Dose hypno- tique
$\begin{array}{c} \text{C}^2\text{H}_5 \quad \text{CH}_2\text{OH} \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \text{C} \\ \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}^2\text{H}_5 \quad \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	50	125	25	50	60
$\begin{array}{c} \text{C}^2\text{H}_5 \quad \text{CO—NH} \quad (1) \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \text{C} \\ \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}^2\text{H}_5 \quad \text{CO—NH} \quad \text{CO} \end{array}$	25-30	50-55	18	35	15

Le véronal est à peu près deux fois plus actif sur la souris et le lapin et quatre fois plus actif sur le chat.

Le 1435 F comparé au phényl-1-diéthyl-2-2-éthylène-glycol un des glycols préparé par Tiffeneau [34] donne les chiffres suivants :

1435 F : Dose hypnotique pour 100 gr. de souris 55 mgr.
Glycol de Tiffeneau : Dose hypnotique pour 100 gr.
de souris 35 mgr.

Le quotient narcotique de ces glycols, c'est-à-dire le

1. Les chiffres cités pour le véronal sont extraits de : Hefter *Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Ergänzungswerk, II, 147.*

rapport entre la dose toxique et la dose hypnotique est en général de 2.

A la série des hypnotiques possédant un carbone tétrasubstitué énumérés dans l'introduction de ce travail, nous pouvons donc ajouter ces polyols à fonctions alcools primaires et nous demander, si la présence d'un carbone tétrasubstitué n'est pas une nécessité pour le pouvoir hypnotique d'un corps.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié la synthèse de polyols à fonctions alcooliques primaires et de leurs dérivés halogénés et aminés.

Les aminoalcools dérivés de la pentaérythrite s'obtiennent par chauffage des halohydrines avec des amines. L'atome de brome est remplacé par l'amine sauf dans le cas où on fait agir la diéthylamine sur la dibromhydrine ce qui conduit alors à la formation d'un noyau époxy. Toutes les bases obtenues dans cette série donnent des chlorhydrates bien cristallisés et solubles dans l'eau. Les dérivés de la pentaérythrite n'ont aucune action physiologique.

Dans le second chapitre nous décrivons la préparation de triols possédant également un carbone tétra-substitué. On les obtient par action du formol sur les aldéhydes en présence de chaux ou de potasse alcoolique. Comme dans la série précédente, la diéthylamine provoque le départ d'acide bromhydrique et la formation d'un noyau époxy. Les chlorhydrates des bases à deux fonctions alcooliques sont très hygroscopiques et les esters benzoïques n'ont été obtenus qu'à l'état huileux.

Enfin, nous avons étudié des glycols à fonctions

alcooliques primaires préparés par action du formol sur les aldéhydes en présence de carbonate de potassium. Leurs dérivés bromés ne s'obtiennent pas comme dans les autres séries par chauffage avec de l'acide bromhydrique aqueux ; il faut dissoudre l'acide bromhydrique gazeux dans de l'acide acétique et chauffer cette solution avec le glycol. On obtient ainsi les dérivés bromés et acétylés. Les bases de cette série donnent des chlorhydrates et des esters benzoïques bien cristallisés.

Ces glycols ainsi que quelques triols ont des propriétés hypnotiques prononcées. Celles-ci augmentent avec le poids moléculaire. Malheureusement l'accroissement parallèle de la toxicité a jusqu'ici limité l'emploi de ces produits comme hypnotiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. TOLLENS et WIGAND, A, 265, 316.
2. HOSAEUS, A, 276, 75 (1893).
3. APEL et TOLLENS, A, 289, 46 (1896).
4. RAVE et TOLLENS, A, 276, 69 (1893).
5. HOSAEUS, A, 276, 79 (1883).
6. LIEBEN et ses collaborateurs, M, 17 (1896), 18 (1897), 19 (1898), 20 (1899), 21 (1900), 22 (1901).
7. RHEINISCH-WESTFALISCHE SPRENGSTOFF, A. G. Köln
D. R. P. 390, 622 (Frdl. 13, 86).
8. D. R. P., 298, 932 ; A. P. 1, 716, 110 ; E. P. 384, 156 ;
Jugoslav. P. 11, 067 ; F. P. 786, 909 ; A. P. 2, 011,
589.
— CORBELLINI et LANGINI, *Gaz. chim. ind. appl.*, 15, 53.
— *Gaz. chim. ind. appl.* 15, 325.
9. Synthèses Organiques, Masson, Editeurs, 1935, p. 398.
10. BINCER (H.) et HESS (K.), B, 61, 537 (1928).
11. GUSTAVSON (P.), *Journ. prakt. Chemie* (2), 54, 97 (1896).
12. FECHT, B, 40, 3883 (1907).
13. ZELINSKY, B, 46, 160 (1913).
14. PHILIPOW, *Journ. prakt. Chemie*, 93, 163 (1916).
15. APEL et TOLLENS, A, 289, 36 (1896).
16. FRIEDERICH et BRÜN, B, 63, 2681.
17. RAVE et TOLLENS, A, 276, 63 (1893).

18. FECHT, B, 40, 3889 (1907).
 19. MARLE (von) et TOLLENS, B, 36, 1342.
 20. FRANKE et SIGMUND, M, 48, 61.
 21. HOBSON MILLS et LESLIE BAINS, *Journ. chem. Soc. London*, 127, 2502.
 22. FIRMENICH (R.), Contribution à l'étude des anesthésiques locaux. Thèse, 1930.
 23. DARZENS, C. r., 139, 1214.
 24. CLAISEN, B, 38, 706 (1905).
 25. RUTKOWSKY et DAJEW, B, 64, 693 (1931).
 26. BILLETER (J. R.), L'action de l'ammoniac et des amines sur les éthers glycidiques. Thèse, 1935.
 27. NEWMANN, *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 57, 732.
 28. BÉHAL et SOMMELET, C. r., 138, 91.
BÉHAL et SOMMELET, *Bull.* (3), 31, 300.
BÉHAL et SOMMELET, A. de Ph. et CH. (8), 9, 552.
 29. HENRY, B, 4, 706.
 30. SCHREINER, A, 197, 8.
 31. DARZENS, *Chem. Ztg.* 34, 634 (1911).
 32. THIERFELDER et von MEHRING, *Hoppe-Seilers Zeitschr.*, 9, 513.
 33. BAUM, *Arch. d. Path.*, 42, 121 (1899).
 34. TIFFENEAU, C. r., 176, 1343.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	9
CHAPITRE PREMIER. — <i>Les dérivés de la pentaérythrite</i>	12
1 ^o Partie théorique.....	12
2 ^o Préparations.....	18
CHAPITRE DEUXIÈME. — <i>Préparation de quelques triols et de leurs dérivés bromés et aminés</i>	36
1 ^o Partie théorique.....	36
2 ^o Préparations.....	40
CHAPITRE TROISIÈME. — <i>Préparation de quelques glycols et de leurs dérivés bromés et aminés</i>	49
1 ^o Partie théorique.....	49
2 ^o Préparations.....	55
ESSAIS PHARMACOLOGIQUES.....	68
CONCLUSIONS.....	72
TABLE BIBLIOGRAPHIQUE.....	74

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

Mode d'action des sympathicolytiques.

Vu et approuvé

Paris, le 25 février 1938,

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

G. ROUSSY.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Méthode d'action des sympathiques

2742. — Impr. Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 3-1938
